臨床試験のご説明（患者群説明資料）

脳磁図による非侵襲的な言語脳機能マッピング法の検討

重藤　寛史
医学研究院 保健学部門 検査技術科学分野

版番号：第1.0版
作成年月日：2023年11月28日

臨床試験のご説明

脳磁図による非侵襲的な言語脳機能マッピング法の検討

はじめに

この説明文書は、あなたにこの研究の内容を正しく理解していただき、あなたの自由な意思に基づいて、この研究に参加するかどうかを判断していただくためのものです。

この説明文書をお読みになり、担当医師（私）からの説明を聞かれた後、十分に考えてからこの研究に参加するかどうかを決めてください。たとえ参加されなくても、今後の治療に不利益になることはありません。また、不明な点があれば、どんなことでも気軽に質問してください。なお、ご参加いただける場合は、別紙の「同意文書」にご署名のうえ、担当医師にお渡しください.

１．臨床試験について

九州大学病院では最新の治療を患者さんに提供するために、病気の特性を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。このような診断や治療の有効性や安全性の検討等を行うことを一般に「臨床試験」と言います。この臨床試験は、九州大学病院臨床試験倫理審査委員会で審議された上で、病院長の許可を受けて実施されます。

2．あなたの病気について

私たちの全ての神経活動は神経細胞から出る電気活動によって行われています。大脳では神経細胞が規則正しいリズムでお互いに調和を保ちながら電気活動を行っています。このバランスが突然崩れて、激しい電気的な乱れが生じることによって起きるのが、てんかん発作です。そして、これを繰り返すのが「てんかん」という病気です。

3．あなたの病気に対する治療法について

てんかんに対しては、抗てんかん薬による内服治療が主ですが、根治的な治療として外科治療があります。しかし、手術を行えるてんかんは、まだ一部で、手術ができない場合には根本的な治療法は未だありません。

4．この臨床試験の目的、背景、意義

難治性てんかん焦点切除術において、脳機能の局在性を同定して切除部位を決定することは重要です［1］。定常状態誘発電位（Steady-State Evoked Potentials: SS-EPs）は、刺激頻度が 3.5Hz 以上の律動的な反復刺激で、各刺激に対する反応が重畳して一定の周波数をもつ正弦波様の波形となります。時系列で得られた神経応答データをフーリエ解析し周波数領域表現に変換すると、刺激頻度に同期した整数倍周波数の反応が観察されます。SS-EPs はノイズの影響を受けにくく短時間の記録で堅牢な反応が得られます。近年では顔［2］や文字［3, 4］の認知、言語処理［5］などの高次脳機能において刺激に選択的に反応する領野でのみ刺激の呈示頻度に反応することが示さ

れています。

本研究は脳磁図を用いて非侵襲的な言語脳機能マッピングを試みることです。先述したように、近年の研究により高次脳機能において刺激に選択的に反応する領域で刺激呈示頻度に同期した周波数でピークが出現することが明らかとなりましたが、高次脳機能への SS-EPs 法の応用は基礎研究段階であり臨床応用への試みはまだなされていません。本研究は、SS-EPs 法を臨床応用へ導入するための基礎となるものであり、時空間分解能が高い脳磁図を用いて非侵襲的に局所的な活動の同定を試みます。

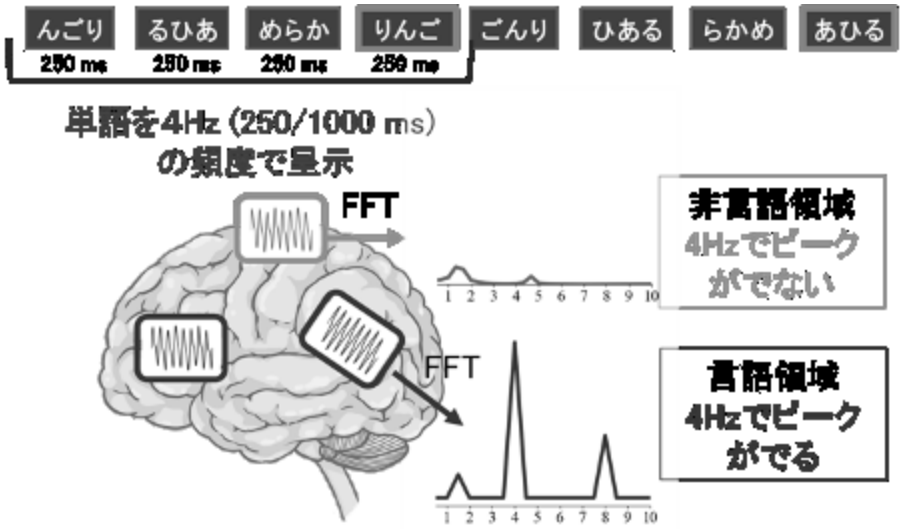

図１　4Hz の言語刺激による言語領域の SS-EPs のイメージ

５．この臨床試験で使用する薬剤・医療機器について

この研究では、次の医療機器を使用します。

- ■　核磁気共鳴画像（MRI）
- ■　脳磁図（MEG）

これらの医療機器の使用方法や副作用は本冊子の別の項目で説明します。

６．参加予定の被験者数：

健常成人群：３０名

てんかん患者群：３０名

７．この臨床試験の実施予定期間とスケジュール

実施期間：承認日　～　2028 年３月 31 日

８．この臨床試験の方法

▶ 適格条件

- ●　局在関連てんかんと診断された，あるいは十分な疑いがあるとされた患者
- ●　上記については，てんかん専門医資格を有する研究責任者（重藤寛史）がてんかん

診断の妥当性を評価する. 具体的には, 確度の高いてんかん発作回数が 2 回以上認められ, かつ, 脳波所見もしくは神経画像所見（MRI, FDG-PET, SPECT, 脳磁図）で症状を説明しうる異常所見を認めることを確認する.

- 本研究計画について十分に理解し, 本人による同意が可能な患者
- 同意取得時における年齢が満 18 歳以上 75 歳未満の男女
- 右利き
- 日本語が第一言語の者

▶ 除外基準

以下のうち一つでも該当する場合は対象から除外する。

- 閉所恐怖を有する者
- 脳磁図測定に支障となるようなペースメーカーや人工内耳等の体内金属類が入っている者
- 妊婦または妊娠している可能性のある者
- 次に挙げる MRI の禁忌条件に該当する者
- これまでに外科的手術を受け、体内に手術クリップやクランプ、人工心臓弁、人工内耳、義眼等を有する者、金属による歯科矯正中の者
- 刺青やアートメイクをしている者
- カラーコンタクトを着用している者
- その他体内に金属のある者

【試験方法】

本研究は脳磁図計測、頭部 MRI の撮像（別日）で実施します。頭部 MRI の測定は参加者全員が対象となります。

＜脳磁図計測の概要＞

- ▶ 実施場所：九州大学病院　ブレインセンター
- ▶ 計測の流れ：課題のない安静開眼状態での脳活動記録（3 分間）及び本計測を行います。
- ▶ 本計測：約 4 分の言語課題を呈示します。その際の脳磁図を記録します。課題として画面中央に格子点（赤い「＋」）が表示されたら、ボタンを押してもらいます。３条件が終わったら終了となります。
- ▶ 脳磁図計測は本質的な危険性はなく、「MEG の安全性」に関する論文や報告はこれまで皆無です [6]。

＜言語課題＞

本実験では下記のような条件で言語課題を呈示します。

- ▶ ひらがな条件：「あ」「か」などひらがなを呈示する条件
- ▶ 単語条件：「りんご」「敷地」など名詞の単語を呈示する条件

- 文条件：「鳥と猫が餌を食べた」などの文を「鳥と」「猫が」「餌を」「食べた」のように節・句に分けて呈示する条件

＜頭部 MRI 構造画像（T1 強調画像）撮像の概要＞

- 実施場所：医療法人社団高邦会福岡山王病院（早良区百道浜）
- 手順：撮像中の課題はありません。撮像中頭部を動かさない状態を維持してください。
- 所要時間：20 分未満（撮像準備時間含む）
- データの授受：頭部 MRI 構造画像データは被験者名を匿名化し DVD-ROM で受領し九州大学で保存します。
- 頭部 MRI 構造画像は脳磁図データ取得前後 5 年以内の撮像データとします。
- 参加者が頭部 MRI 構造画像データ未取得の場合に実施します。あなたが過去に撮像を行った等の理由によりすでに MRI データを取得済みの場合は実施しません。
- 今回の MRI 画像の撮像は研究目的であり、臨床診断目的ではないので撮影される画像は必ずしも臨床診断用に最適化されていませんが、偶発的な所見が検知された場合に告知を希望するか否かをあらかじめお聞きしております。ただし、告知希望の有無にかかわらず，精査が必要な所見と判断した場合、研究責任者である重藤寛史が医療機関受診をお勧めします。

9．経済的な負担あるいは謝礼等について

本研究への参加に際し、あなたに経済的な負担が生じることはありません。また、本研究の各試験への参加に対して 5,000 円の謝礼金が支払われます。また、脳構造 MRI データを取得するために福岡山王病院に赴く場合は往復の交通費を含む 3,000 円の謝礼金が支払われます。謝礼金の支払いは指定された口座への振り込みとなります。

10．この臨床試験による利益と不利益

➢本試験により予期される利益

本研究は健常成人に対し言語課題による脳活動の変化を調査するものであり、本試験によるあなたへの直接的な利益はありません。しかし、本試験により新たな知見が得られることで、非侵襲的な言語機能マッピングが可能となり今後の診療に役立つことが考えられます。

➢本試験により予期される不利益

（1）侵襲等の負担の内容

脳磁図は非侵襲による計測であり、計測自体による身体的障害は生じることはありません。計測時安静を維持する時に眠気が生じやすいです。覚醒を維持するため 1 度の計測は 4 分程度とし、覚醒度を確認しながら３回の計測を繰り返します。

（2）起こりうる副作用等について

脳磁図計測による副作用は考えにくいですが、閉所での計測を行うため事前に申告されていない閉所恐怖症などによる安静維持困難が生じる可能性は否定できません。安静維持困難が生じた際には、即時に計測を中止します。安静を維持するための覚醒度が維持されていない場合、繰り返しの声掛けによっても覚醒が維持できないと判断された場合には計測を中止します。

11．健康被害が発生した場合の対応と補償について

計測中はシールドルーム内外で常時カメラとマイクを通じて研究参加者と双方向に会話が可能な状態です。参加者が異常を訴えた場合や参加者の異常な様子が認められた場合等には試験を即座に中止します。有害事象を認めたときは、試験担当者は直ちに適切な処置を行うとともに、病院を受診し診療録等に記載します。また、試験機器の使用を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、その旨をお伝えします。

12．この臨床試験に参加しない場合の治療法・検査法について

この試験に参加した場合もしない場合も、行う治療方法について特に違いはありません。

13．この臨床試験への参加とその撤回について

この臨床研究に参加されるかどうかはあなたの自由意思によります。参加に同意されない場合であっても、あなたの診断や治療に不利益になることは全くありません。また、参加に同意された後であってもいつでも同意を撤回できます。その場合は，研究によって得られた結果は廃棄され、取得した情報もそれ以降はこの研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時にすでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、完全に廃棄できないことがあります。

14．この臨床試験を中止する場合について

以下の場合は試験を一時中断または中止いたします。

- あなたがこの臨床試験の中止を希望された場合
- 肌に触れるもの（記録用電極）について、身体に不調を感じた場合
- 刺激により痛みや疲労等の不調を感じた場合
- 室内温度等の影響で体調に不調を感じた場合
- その他試験担当者が中止が適当と判断した場合

15．この臨床試験に関する情報の入手及び閲覧について

本試験での脳磁図検査であなたに関する臨床的に意義のある所見が得られる可能性はほとんどありませんが、希望に応じて可能な範囲で結果についての説明を行います。今回のMRI 画像の撮像は研究目的であり、臨床診断目的ではないので撮影される画像は必ずしも臨床診断用に最適化されていませんが、偶発的な所見が検知された場合に告知を希望するか否かをあらかじめお聞きしております。ただし、告知希望の有無にかかわらず，精査が必要な所見と判断した場合、研究責任者である重藤寛史が医療機関受診をお勧めします。b

１６．公開データベース登録について

本研究の概要（研究の名称、目的、方法、実施体制、研究対象者の選定方針等）は、大学病院医療情報ネットワークセンター（UMIN）に登録します。研究参加者個人が特定される情報は公開されません。

１７．個人情報保護、試料・情報の保管及び廃棄の方法について

【個人情報の取り扱いについて】

この臨床研究の結果は学会発表や論文での報告、特許などに使用しますが、あなたご自身のプライバシーに関する秘密はすべて厳守します。氏名などの個人を特定する情報は報告に当たって一切使用しません。

【試料・情報の保管の方法について】

本研究で得られた情報は「九州大学 人体から取得された試料及び情報等の保管に関する標準業務手順書」に従って厳重に保管します。個人情報はパスワードをかけ、印刷した情報は鍵をかけます。福岡山王病院で取得した頭部 MRI 構造画像データは、被験者名を匿名化し DVD-ROM で受領し個人情報管理責任者である重藤寛史（医学研究院保健学部門検査技術科学分野 教授）の下で保管します。

また、解析を行うパソコンはインターネットに接続しないこととします。

【データの二次利用について】

本研究で得られたデータを別の研究に二次利用する場合は、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認を受けた上で利用します。この場合も、あなたの実名を出すようなことは一切ありません。お名前などに関する情報を含め、プライバシーは厳重に守ります。

１８．この臨床試験の資金と利益相反について

本研究では利益相反はありません。研究費は文科省の研究助成金（科研費）及び寄付金で賄われます。

１９．特許権等について

この研究の結果として特許権などが生じる可能性がありますが、その権利は九州大学に帰属し、あなたには属しません。また、その特許権などをもとにして経済的利益が生じる可能性がありますが、これについてもあなたには権利はありません。

20．お守りいただきたいこと

この研究に参加していただける場合には、以下のことをお守りください。

▶ 研究参加中は担当者の指示に従ってください。

▶ 以下の不調等が生じた場合にはすぐに担当者に伝えてください。

・肌に触れるもの（記録用電極）について、身体に不調を感じた場合

・刺激により痛みや疲労等の不調を感じた場合
・室内温度等の影響で体調に不調を感じた場合

21．この臨床試験の実施体制と連絡先（相談窓口）

この研究のことで何かわからないことや心配なことがありましたら、いつでも、ここに記載されている連絡先にお尋ねください。

▶ 研究責任者：
九州大学 医学研究院保健学部門 検査技術科学分野 教授・重藤寛史

▶ 研究協力機関における責任者：
福岡山王病院 てんかん・すいみんセンター 副センター長・萩原綱一

▶ 研究分担者：
九州大学 人文科学研究院 准教授 太田真理
九州大学 人文科学研究院 助教 山田絵美

▶ 連絡先（相談窓口）：092-802-5100（人文科学研究院　山田）

22．参考資料

［1］ 重藤, 寛., 綱. 萩原, and 裕. 茶谷, 言語に関連した脳領域～てんかん診療医の視点から. 認知神経科学, 2021. 22(2): p. 78-87.

［2］ Jonas, J., et al., A face-selective ventral occipito-temporal map of the human brain with intracerebral potentials. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016. 113(28): p. E4088-97.

［3］ Lochy, A., G. Van Belle, and B. Rossion, A robust index of lexical representation in the left occipito-temporal cortex as evidenced by EEG responses to fast periodic visual stimulation. Neuropsychologia, 2015. 66: p. 18-31.

［4］ Volfart, A., et al., Implicit, automatic semantic word categorisation in the left occipito-temporal cortex as revealed by fast periodic visual stimulation. Neuroimage, 2021. 238: p. 118228.

［5］ Ding, N., et al., Cortical tracking of hierarchical linguistic structures in connected speech. Nat Neurosci, 2016. 19(1): p. 158-64.

［6］ 「ヒト脳機能の非侵襲的研究」の倫理問題等に関する指針（２００９年２月３日改訂、2009 年 12 月 4 日、2010 年 1 月および３月語句訂正), 日本神経科学学会「ヒト脳機能の非侵襲的研究」に関する倫理小委員会.